

L'ASTHME A L'ASPIRINE

THÈSE

pour le Doctorat d'Etat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en 1974

par

Serge ROQUES

Membres du Jury

MM. DELAUDE

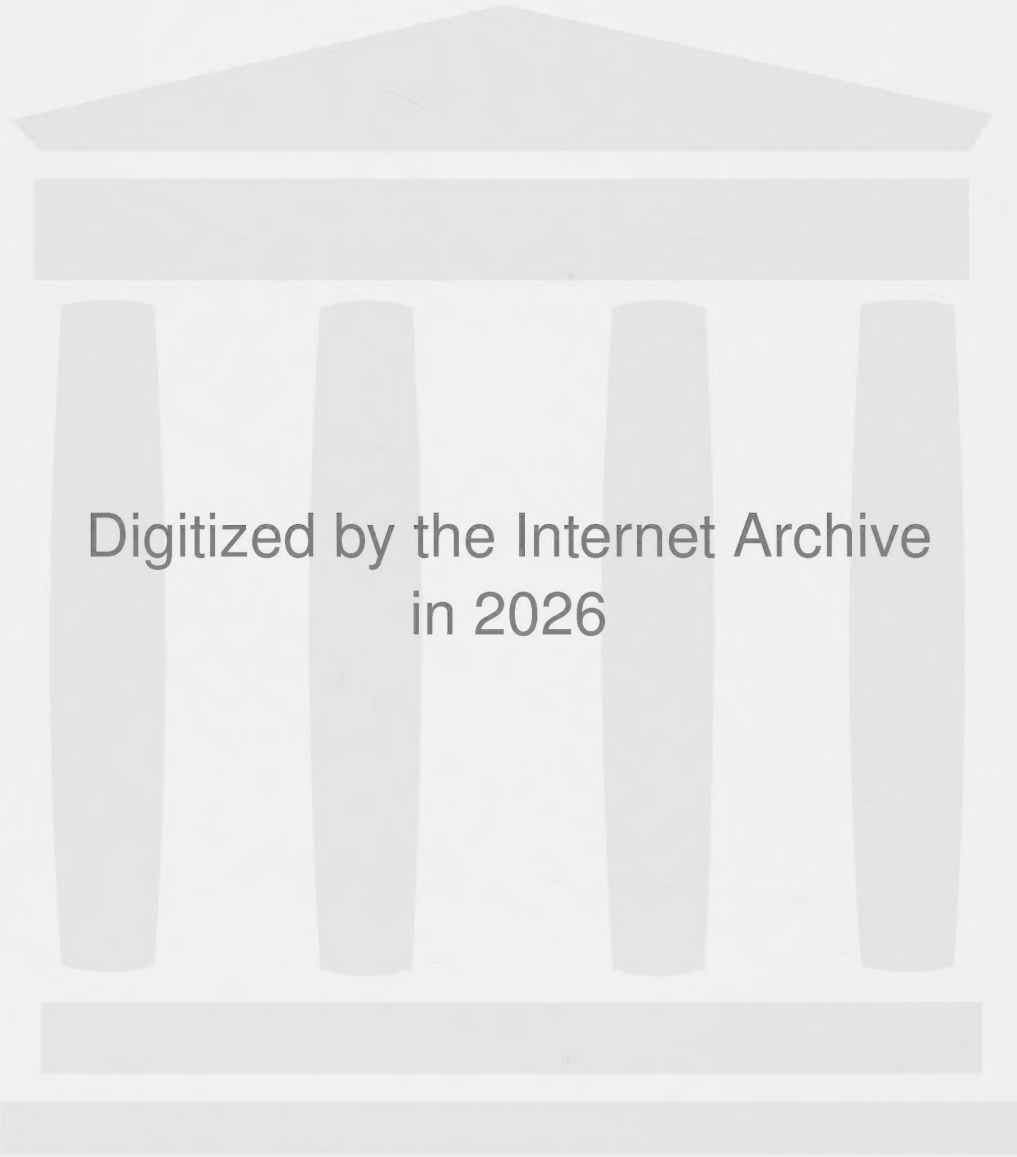
ARMENGAUD
BOLLINELLI
ALBAREDE

JOVER

Président

Assesseurs

Suppléant



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546616_0019

L'ASTHME A L'ASPIRINE

THÈSE

pour le Doctorat d'Etat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en 1974

par

Serge ROQUES

Membres du Jury

MM. DELAUDE

Président

ARMENGAUD
BOLLINELLI
ALBAREDE

Assesseurs

JOVER

Suppléant

L'ASTHME A L'ASPIRINE

THESE

par M. LUCIEN LEBLANC



Présentée en vue de l'obtention du D.E.S.

Sciences Humaines

Président

M. LEBLANC

Président

ANONYME
ANONYME
ANONYME

Membre du Jury

Président

ANONYME

UNIVERSITE PAUL SABATIER

Président de l'Université
1^{er} Vice-Président
2^e Vice-Président

M. LARENG
M. MATHIS
M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MEDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. MONNIER
Toulouse-Purpan
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales M. ENJALBERT
Toulouse-Rangueil

HONORARIAT

Doyen honoraire M. CALVET
Doyen honoraire M. BRUSTIER
Doyen honoraire M. LAZORTHES

Professeur honoraire M. VALLOIS
Professeur honoraire M. TAPIE
Professeur honoraire M. DELAS
Professeur honoraire M. RISER
Professeur honoraire M. BUGNARD
Professeur honoraire M. VINCENT
Professeur honoraire M. MOREL
Professeur honoraire M. BOUISSET
Professeur honoraire M. CALMETTES
Professeur honoraire M. THOMAS
Professeur honoraire M. LAGROT
Professeur honoraire M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire M. FABRE P.
Professeur honoraire M. JAHIER
Professeur honoraire M. SENDRAIL
Professeur honoraire M. PONS
Professeur honoraire M. SOREL

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique M. DARDENNE Purpan
Clinique Médicale Sud M. GADRAT Purpan
Clinique Chirurgicale M. GEDEON Rangueil
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie M. POULHES Rangueil
Clinique Chirurgicale B et du Cancer M. GRIMOUD Purpan
Clinique Chirurgicale Infantile M. PASOUIE Purpan
et Orthopédie
Clinique Chirurgicale Orthopédique M. FICAT Rangueil
et Traumatologie
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire M. ENJALBERT Rangueil
Cliniques des Maladies Cutanées M. BAZEX Purpan
et Syphilitiques
Clinique des Maladies des Voies urinaires M. LHEZ Rangueil
Cliniques des Maladies Infectieuses M. ARMENGAUD Purpan
Clinique Médicale Infants M. DALOUS Purpan
et Puericulture

Clinique Médicale de la première enfance M. REGNIER Purpan
Clinique de Neuro-Chirurgie M. LAZORTHES G. Rangueil
Clinique Neurologique et Psychiatrie M. GERAUD Rangueil
Clinique Obstétricale M. PONTONNIER Rangueil
Clinique Odonto-Stomatologique M. CADENAT Rangueil
Clinique Ophtalmologique M. DEODATI Rangueil
Clinique O.R.L. et Chirurgie maxillo-faciale M. CLAUD Purpan
Clinique de Pneumo-phthisiologie M. DELAUDE Purpan
Clinique Rhumatologique M. RUFFIE R. Purpan
Accouchement et Obstétricie Sociale M. MONROZIES Purpan
Anatomie M. BASTIDE Purpan
Anatomie Pathologique M. FABRE J. Purpan
Anatomie Appliquée M. JUSKIEWENSKI Rangueil
Anesthésie et Réanimation M. LARENG L. Purpan
Bactériologie et Virologie Mme ENJALBERT Rangueil
Biophysique Médicale A M. AUVERGNAT Purpan
Biophysique Médicale B M. BRU Rangueil
Cardiologie Clinique et Expérimentale M. CALAZEL Rangueil
Biochimie Médicale M. VALDIGUIF Purpan
Electro-Radiologie M. ROULLEAU Rangueil
Embryologie Générale M. BROUSSY J. Purpan
Hématologie M. BIERME Rangueil
Histologie M. BIMES Rangueil
Hydrologie, Thérapeutique M. DENARD Purpan
et Climatologie
Hygiène et Médecine Sociale M. MONNIER Purpan
Immunologie M. DUCOS Purpan
Médecine Légale et Médecine du Travail M. GREZES-RUEFF Purpan
Pathologie Chirurgicale M. DAMBRIN Purpan
Pathologie Générale et Médecine M. BOULARD Purpan
Expérimentale
Pathologie Médicale M. RIBAUT Purpan
Physiologie M. BESSOU Purpan
Physiologie Appliquée et Pharmacologie M. BAISSET Rangueil
Sémiologie et Clinique Médicale M. LAPORTE J. Purpan
Thérapeutique M. DARNAUD Rangueil

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique M. ROUSSOU Rangueil
Biochimie Médicale M. DOUSTE-BLAZY Rangueil
Dermatologie-Vénérologie M. DUPRE Rangueil
Histologie et Embryologie M. GUILHEM Rangueil
Histologie et Embryologie M. PLANEL Purpan
Neurologie et Neuro-Psychologie M. RASCOL Purpan
Physiologie et Pharmacologie M. MONTASTRUC Purpan
Pneumo-Phthisiologie M. MIGUERES Rangueil
Médecine Interne M. LE TALLEC Rangueil
Psychiatrie M. GAYRAL Purpan
Ophtalmologie M. BERT Purpan

Médecine Générale	M. ARLET	Rangueil
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.	Purpan

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE Jean	Purpan
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.B.	Purpan
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIE Pierre	Rangueil
Carcinologie	M. ESTRADÉ	Purpan
Chirurgie Générale	M. GAUBERT	Purpan
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN	Rangueil
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE	Purpan
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BES	Rangueil
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI	Purpan
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC	Rangueil
Médecine Générale	M. RIBET	Rangueil
Physiologie	M. GERAL	Rangueil

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique	M. RUMEAU J.L.	Rangueil
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.	Rangueil
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER	Rangueil
Biophysique	M. REGIS	Rangueil
Biophysique	M. GUIRAUD R.	Purpan
Cancérologie	M. CARTON M.	Rangueil
Cardiologie	M. BERNADET	Rangueil
Cardiologie	M. BOUNHOURE	Rangueil
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.	Rangueil
Chirurgie Générale	M. GOUZI	Rangueil
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA	Purpan
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL	Rangueil
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.	Rangueil

Hépatogastro-Entérologie	M. PASCAL	Purpan
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP	Purpan
Médecine Interne	M. FEDOU R.	Purpan
Médecine du Travail	M. PUJOL M.	Purpan
Néphrologie	M. CONTE J.	Purpan
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y.	Rangueil
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEL	Purpan
O.R.L.	M. LACOMME	Purpan
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. UTHEZA G.	Purpan
Plastique		
Parasitologie	M. LARROUY	Purpan
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI	Rangueil
Pneumo-Phthisiologie	M. ALBAREDE J.L.	Purpan
Pneumo-Phthisiologie	M. JOVER	Rangueil
Physiologie	M. PAGES B.	Purpan
Psychiatrie	M. MORON P.	Rangueil
Radiologie	M. COMBES P.	Purpan
Radiologie	M. PUTOIS	Purpan
Rhumatologie	M. FOURNIE A.	Purpan
Thérapeutique, Réanimation Médicale,	M. SALVADOR M.	Purpan
Rééducation fonctionnelle et Hydrologie		
Urologie	M. PONTONNIER F	Purpan

AGREGES LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET	Purpan
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES	Purpan
Obstétrique	M. ESPAGNO G.	Rangueil

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU
------------------------------------	------------

Liste arrêtée le 17/10/1973

A mes Parents,

Avec toute ma profonde gratitude.

A ma femme Geneviève,

En témoignage de tout mon amour.

A ma soeur Marie-Claude,

Avec toute mon affection.

A toute ma famille.

A tous mes amis, particulièrement d'ALBI et de l'Hôpital de RODEZ.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. DELAUDE
Professeur de Clinique de Pneumo-
Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux.

Vous avez communiqué votre dynamisme
et votre talent à l'Ecole Pneumologique
Toulousaine.

Vous avez bien voulu nous faire le
grand honneur d'accepter de présider notre
jury de thèse.

Que ce travail soit le témoignage de
notre admiration et de notre très respec-
tueux dévouement.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur ARMENGAUD Max
Professeur de Clinique des
Maladies Infectieuses
Médecin des Hôpitaux

Le travail inlassable, l'énergie sans limites que vous mettez au service de vos malades comme des étudiants en médecine arrachent l'admiration de tous.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu siéger à notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur BOLLINELLI Robert
Professeur de Médecine Générale et
Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux.

Nous connaissons votre souci impérieux de rigueur et de précision dans la démarche médicale, votre bonté sans fond pour vos malades.

Aussi sommes-nous particulièrement fiers que vous ayez accepté de juger ce travail.

Monsieur le Professeur J.L. ALBAREDE Jean-Louis
Maître de Conférences Agrégé Pneumophtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Par la clarté de votre pensée, par la grande simplicité de vos rapports, par votre patience à toute épreuve, vous avez su gagner le coeur de tous les étudiants et de vos malades. C'est une grande joie pour nous de vous voir siéger à notre jury de thèse.

Monsieur le Professeur JOVER André
Maître de Conférences Agrégé Pneumophtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Votre dévouement sans partage, la qualité de votre savoir, votre immense gentillesse vous ont acquis l'estime de tous.

Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir bien voulu faire partie de notre jury.

A Monsieur le Docteur RONGIERES

Vous êtes l'inspirateur de ce travail. Tous les médecins aveyronnais, et en particulier les jeunes, admirent votre honnêteté sans faille, votre souci scrupuleux de précision dans le diagnostic et le traitement médical, vos qualités pédagogiques dont nous avons été l'heureux bénéficiaire.

Vous resterez pour tous ceux qui ont eu la chance de travailler sous votre direction un précieux modèle.

A Monsieur le Docteur RIEUCAU

Vous nous avez enseigné le dévouement permanent et nous vous remercions de la bienveillance et de la confiance que vous nous avez toujours manifestées depuis que nous sommes dans votre service.

A Monsieur le Docteur DURAND

Le travail multiple que vous faites à RODEZ est bien connu de tous. Nous vous remercions de nous avoir permis de publier vos observations personnelles.

L'ASTHME A L'ASPIRINE

A propos de 13 Observations Aveyronnaises

P L A N

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

III - OBSERVATIONS

IV - ETIOLOGIE

1°) Générale : Fréquence

Age

Sexe

2°) Spéciale : Facteurs infectieux

Facteurs allergiques

Facteurs psychiques

Facteurs héréditaires

V - SYMPTOMATOLOGIE

1°) Forme classique complète

- Forme de début

- Forme d'état

- Evolution

2°) Formes cliniques

a) Sensibilité à d'autres substances

b) Formes incomplètes

c) Association à d'autres signes

VI - EXAMENS PARA-CLINIQUES

1°) Hémogramme

2°) Prélèvement de gorge

3°) Radiographie pulmonaire et des sinus

4°) Exploration fonctionnelle

5°) Exploration allergologique

VII - DIAGNOSTIC

VIII - PRONOSTIC

- Avec prise d'Aspirine

- Sans prise d'Aspirine

IX - PATHOGENIE

1°) Théorie immunologique

2°) Théories non immunologiques

a) Limites de la théorie immunologique

b) Théorie faisant intervenir les nocicepteurs
bronchiques

c) Théorie faisant intervenir les Prostaglandines

X - TRAITEMENT

1°) Des formes chroniques

2°) Des formes aiguës

a) Mesures préventives

b) Traitement curatif

XI - CONCLUSION

XII - BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

Depuis sa synthèse clinique il y a près de 80 ans, l'acide acetyl salicylique est le médicament le "plus utilisé dans le monde" (DE WECK - 14).

La découverte de son rôle dans l'inhibition de l'agrégation plaquettaire s'ajoutant à des propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques, la commercialisation de formes injectables sont venues, ces dernières années, accroître encore, le champ de ses indications thérapeutiques.

Pourtant, les effets secondaires de ce médicament restent mal connus. C'est le cas, en particulier de l'asthme à l'aspirine. Ce travail se propose à l'aide de 13 observations colligées au sein de la clientèle des Docteurs RONGIERES et DURAND, pneumologues à RODEZ, et d'une revue de la littérature de définir et de décrire cette forme très particulière d'asthme.

En 1937, PRICKMAN et BUCHSTEIN (52) publient 43 observations d'asthme à l'aspirine. Ils insistent sur sa gravité et déconseillent formellement tout essai de désensibilisation à l'aspirine.

En 1945 FEINBERG (25) sur une statistique de 46 cas insiste sur :

- la négativité des tests cutanés à l'aspirine,
- la fréquence des polypes nasaux.

En 1947, PRICKMAN et MORGAN (53) en 1948 SALEN et ARNER (56) soulignent la gravité et la sévérité de l'association asthme à l'aspirine - polypes nasaux.

En 1954, BLAMOUTIER (3) rapporte 11 cas dont deux mortels. En 1960, le même auteur (4) insiste sur les hémorragies gastriques précédant l'asthme. En 1967 (5) il publie deux autres cas mortels.

Ces dernières années paraissent des études qui s'attachent surtout à la physiopathologie de ce syndrome.

En FRANCE, HALPERN (31-32-33) se fait l'avocat des thèses immunologiques, en 1965, 1967 et 1971.

Aux U.S.A., SAMTERS (58-59-60) en 1968 publie la plus grosse statistique d'asthme à l'aspirine (182 cas) et fait de l'asthme à l'aspirine une réponse déviée des chimiocepteurs bronchiques.

Enfin, aux derniers entretiens de BICHAT (1973) MOLINA (46) dans un chapitre sur "l'aspirine et l'appareil respiratoire", expose la dernière théorie : l'aspirine inhiberait le métabolisme des prostaglandines E2 broncho-dilatatrices ce qui entraînerait la bronchoconstriction responsable de l'asthme.

O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION N° 1 : M. A. Jean, Agriculteur, 44 ans.

Monsieur A. fait sa première crise d'asthme à 41 ans, quelques minutes après la prise d'un comprimé d'aspirine. Après un intervalle libre d'un an commence un asthme à dyspnée continue avec toux productive et fièvre nécessitant la prise quasi-continue d'antibiotiques et de corticoides.

Dans les antécédents personnels on note une urticaire tandis qu'une de ses soeurs est asthmatique.

- A l'examen l'expiration est ralentie.
- La radiographie pulmonaire est normale.
- Le sinus maxillaire gauche apparaît voilé avec hyperplasie de la muqueuse.
- L'hémogramme donne 6 % d'éosinophiles.
- Un essai de traitement associant uniquement antibiotiques et phyllines est inefficace.

L'inventaire allergologique est pauvre :

- faiblement positif :
 - à la poussière de maison,
 - aux moisissures groupe I et IV de l'Institut Pasteur,
 - à la candidine.
- fortement positif .
 - à la poussière de grange,
 - aux moisissures de céréale.

Ces derniers tests sont en contradiction avec les signes cliniques ; le malade supporte bien la poussière de céréale et la poussière de grange.

Aussi, une désensibilisation à la candidine est-elle entreprise le 3.7.71.

Cette désensibilisation poursuivie jusqu'à ce jour apporte au malade un certain soulagement mais le malade continue à se plaindre :

- de "nez bouché" avec anosmie intermittente,
- "d'essoufflement" qui l'oblige à continuer les corticoides.

EN RESUME : M. A. est porteur d'un asthme :

- tardif ayant débuté à 41 ans après la prise d'un comprimé d'aspirine,
- sévère à type de dyspnée continue,
- de traitement difficile :
 - . peu sensible à la désensibilisation spécifique,
 - . corticodépendant.

OBSERVATION N° 2 : Mme B. Aveline, 47 ans.

Mme B. Aveline, sans profession, n'a pas d'antécédents allergiques particuliers.

En 1964, à 45 ans, elle subit une intervention O.R.L., pour ablation de polypes nasaux, responsables apparents de coryzas infectieux gênant la malade depuis plusieurs années. Mais cette intervention n'amène pas d'amélioration radicale : l'hydrorrhée et les éternuements persistent.

La première crise d'asthme apparaît au mois de Novembre 1964, quelques mois plus tard, au printemps 65, une dyspnée diurne s'installe et Mme B. fait une crise d'asthme tous les jours.

Une désensibilisation à la poussière de maison amène une amélioration de quelques semaines : disparition des crises d'asthme, suppression des corticoides.

Mais la reprise des crises oblige à hospitaliser la malade pour bilan.

L'absence d'amélioration durant l'hospitalisation permet d'éliminer la responsabilité de la poussière.

L'E.F.R. montre un syndrome obstructif important :

- TIFFENEAU à 40 %

- $\frac{VR}{CT} = 47 \%$

Le traitement de sortie associe corticoides et B stimulants.

Le 17.2.67, un comprimé d'aspirine déclenche une crise d'asthme violente.

Au mois de Juin 1967, elle fait une cure au Mont-Dore, les crises d'asthme y sont moins fortes mais elle ne peut se passer de corticoides.

Le 30.8.67, un nouveau bilan allergologique est fait, il donne les tests positifs aux moisissures : une désensibilisation au Rhizopus est alors commencée tandis que l'on met fin à celle à la poussière inefficace.

Le 15.12.67, Mme B. boit dans un verre ayant contenu un comprimé "d'Aspro", une crise d'asthme survient dans la demi-heure suivante.

Au mois de Juin 1968 et les premiers mois de l'année 1969, elle fait des séjours climatiques au Mont-Dore et à Osséja.

On y constate :

- une amélioration de son état respiratoire qui lui permet de diminuer la dose de corticoides sans parvenir à s'en priver totalement,
- une récurrence des polypes nasaux opérés trois ans plus tôt.

Le 1er Mai 1969, sur les instances du Docteur RONGIERES la malade déménage et quitte un logement insalubre et humide. Son nouveau logement est neuf ; les crises d'asthme sont pourtant à peu près aussi fréquentes que dans l'ancien.

Du 22.5.69 au 11.6.69, elle effectue un nouveau séjour au Mont-Dore qui lui permet de diminuer la dose de corticoides.

La désensibilisation au Rhizopus est arrêtée le 24.10.69.

EN RESUME : Mme B. Aveline présente un asthme à l'aspirine typique associant :

1°) Un asthme :

- sévère peu ou pas amélioré par les cures climatiques et les essais de désensibilisation spécifique, corticodépendant,
- tardif apparu à 45 ans.

2°) Une intolérance à l'aspirine manifeste puisque Mme B. a fait deux crises d'asthme en relation avec ce médicament :

- l'une après la prise d'un comprimé,
- l'autre quelques mois après en buvant dans un verre ayant contenu de l'acide acetyl-salicylique.

3°) Une polypose nasale opérée en 1969 et récidivant trois ans plus tard.

OBSERVATION N° 3 : Mme B. Georgette, 32 ans.

Mme B. Georgette n'a pas d'antécédents allergiques particuliers.

Elle vient consulter le Docteur RONGIERES le 2.11.72 pour un asthme qui a débuté il y a un an environ après plusieurs semaines de toux. Elle fait plusieurs crises par mois. Les crises sont plus rares l'été. Elles sont associées à un coryza spasmodique quasi-quotidien qui survient en toute saison.

Dans les mois qui précèdent elle a fait deux crises d'asthme :

- L'une a suivi l'absorption d'un comprimé d'aspirine
- L'autre après avoir mis un suppositoire d'indométacine
- A l'auscultation nombreux sibilants
- La radiographie pulmonaire est normale
- Il y a 10 % d'éosinophiles à l'hémogramme.

Elle est mise sous corticoides et antibiotiques.

Le 12.2.73 elle fait une crise d'asthme violente une heure après avoir avalé un comprimé de CATALGINE* (acetylsalicylate de sodium).

Par la suite et jusqu'à ce jour la malade ne devait plus refaire de crise d'asthme mais elle conserve un état respiratoire altéré : elle tousse et avale ses expectorations plusieurs fois par jour bien qu'elle ne fume pas.

CONCLUSION :

Mme B. Georgette, 32 ans, présente un asthme à l'aspirine peu typique. Cependant on retrouve chez elle :

- L'intolérance à l'aspirine
- Des crises d'asthme bronchique spontanées
- et aussi l'intolérance à l'indométacine.

OBSERVATION N° 4 : Mme C. Marie, 49 ans.

Mme C. Marie a présenté de l'asthme durant son enfance, de 5 ans à la puberté. Par la suite et jusqu'à 49 ans, elle n'est jamais gênée pour respirer et ne souffre d'aucune maladie allergique.

Au début de l'année 1970 un asthme sévère débute pour lequel la malade est obligée de faire appel aux corticoides quotidiennement.

Elle est hospitalisée au mois de février 1973 pour bilan. Le séjour en clinique n'amène aucune amélioration bien que les investigations allergologiques montrent :

- Des tests très positifs : à la poussière de maison
à la plume
aux moisissures
aux céréales
à la poussière de grange et moisissures atmosphériques.
- Légèrement positifs pour le candida albicans.

Mais devant l'absence d'amélioration en clinique, l'absence de réaction syndromique avec la poussière de maison, le Docteur RONGIERES choisit de désensibiliser la malade à la candidine malgré l'absence de candidose. Il obtient une réaction syndromique.

En même temps la malade est mise sous : LOMUDAL et Corticoides.

Le 16 Février 1973, Madame C. fait une crise d'asthme typique après l'absorption d'un comprimé d'aspirine.

Elle supportait très bien l'aspirine jusqu'à cette date.

Mme C. continue à faire des crises d'asthme de façon presque aussi fréquente. Le LOMUDAL paraît donc inefficace.

Le 17 Mars 1973 survient un épisode fébrile avec expectoration purulente. La malade est mise sous antibiotiques et corticoides oraux et

locaux (AUXIZONE). La désensibilisation à la candidine est poursuivie mais elle ne permet pas d'arrêter les corticoides. Les crises d'asthme restent fréquentes : deux ou trois par semaine.

EN RESUME :

Mme C. présente un asthme tardif, invalidant, avec intolérance à l'aspirine. La désensibilisation spécifique et le LOMUDAL sont peu ou pas efficaces.

OBSERVATION n° 5 : M. C. Ernest, 51 ans.

M. C. Ernest n'a pas d'antécédents allergiques personnels mais son père était asthmatique.

Lui-même fait sa première crise d'asthme le 1er Mai 1972 après un coryza qui avait duré 15 jours. Il s'agit d'emblée d'un asthme sévère puisque les crises se succèdent réalisant une véritable attaque d'asthme durant 15 jours malgré les corticoides.

A cette époque l'hémogramme est normal : il n'y a pas d'éosinophilie.

La radiographie pulmonaire aussi.

L' E.F.E. décèle un syndrome obstructif avec un Tiffeneau à 60 %. Après pulvérisation d'Aleudrine le V.E.M.S. augmente de + 6 %.

Le 5.7.72 M. C est hospitalisé d'urgence pour crise d'asthme, ne cédant pas à la thérapeutique habituelle. Cette crise avait été déclenchée par la prise d'un comprimé d'aspirine.

Seules de fortes doses d'hormones surrénaliennes parviennent à juguler la dyspnée.

Le testing allergologique est pauvre, mais le malade fait une réaction syndromique après une injection de M.R.V.

Une désensibilisation au M.R.V. est donc tentée en même temps que le malade est mis sous LOMUDAL.

Le 19 Septembre 72, le malade est hospitalisé pour violentes douleurs thoraciques droites avec tachycardie sans anomalies électrocardiographiques. La radiographie pulmonaire est normale. On n'obtient pas de réaction syndromique au M.R.V.

Le 20 Octobre 72 M. C est hospitalisé d'urgence à 5 heures du matin, en état de mal asthmatique provoqué par la mise d'un suppositoire

d'INDOMETACINE.

Le 23 Novembre 72, au cours d'une nouvelle consultation le malade se plaint :

- D'obstruction nasale
- De crises d'asthme survenant presque toutes les nuits. Ces crises commencent toujours par un coryza suivi de la toux, puis de la crise d'asthme, il mouche jaune et à l'examen on trouve une polypose nasale droite.

Le 19 Janvier 73 : nouvelle hospitalisation d'urgence pour une crise d'asthme sévère après l'absorption d'un comprimé de SEDARENE.

Ce comprimé contient de la NORAMIDOPYRINE, le malade sort sous CORTANCYL.

M. C est revu à la consultation le 19.2.73 : les crises d'asthme sont très fréquentes et entre les crises la malade conserve un fond de dyspnée permanente. Il mouche purulent. Le traitement antibiotique et corticoïde est donc poursuivi.

EN RESUME :

M. C. présente un asthme à l'aspirine très démonstratif.

1°) L'ASPIRINE, l'INDOMETACINE, la NORAMIDOPYRINE sont éléments responsables de crises d'asthme très violentes imposant chaque fois l'hospitalisation d'urgence.

2°) L'asthme est : tardif
sévère nécessitant une corticothérapie
pratiquement permanente.

3°) S'y associe une polypose nasale.

OBSERVATION N° 6 : M. D. Elie, 58 ans.

M. D. Elie, est un mineur retraité de Decazeville non solicosé, sans antécédents allergiques particuliers.

Il vient consulter le Docteur RONGIERES le 16 Octobre 65 à 58 ans, pour des crises d'asthme dont le début se situe à la fin de l'année 1964. Ce sont surtout des crises nocturnes qui commencent par des secousses de toux, la dyspnée expiratoire vient ensuite.

A l'auscultation, l'expiration est ralentie.

La radiographie thoracique est normale.

A l'hémogramme on note 18 % d'eosinophiles.

L'E.F.R. est bonne : il n'y a pas de syndrome obstructif.

Le TIFFENEAU est à 75 %.

Le malade prend des corticoides tous les jours depuis plusieurs mois et des antibiotiques par intermittence lorsqu'il y a une surinfection.

L'inventaire allergologique donne :

- Des tests positifs : à la poussière de maison
 au C.C.B.

En plus du traitement symptomatique une désensibilisation à la poussière et au C.C.B. est instituée.

Deux mois après, les crises semblent avoir diminuées de fréquence, mais le malade prend toujours des corticoides.

Le 15 Décembre 65 : une hospitalisation d'épreuve n'apporte aucune amélioration.

Le 24 Décembre 65, à l'occasion d'une consultation O.R.L. pour "nez bouché" des polypes nasaux sont découverts et enlevés.

Au début de l'année 1966 le malade est mieux, il ne prend plus qu'un et demi CORTI K par jour. C'est surtout la toux qui le gêne ; elle est calmée par l'ALEUDRINE et les Corticoides.

Le 4 Octobre 66 l'interrogatoire apprend que le malade a fait depuis le début de son asthme quatre crises déclenchées par l'absorption d'acide acetyl salicylique ;

- Deux crises après l'absorption d'un comprimé d'aspirine
- Une crise après l'absorption d'un comprimé d'ASPRO
- Une autre après avoir mis un suppositoire de NEUTRAPHYLLINE - ASPIRINE - PHENOBARBITAL.

Monsieur D. prétend que ces quatres crises ont été les plus violentes de toutes celles qu'il a eues.

Le 15 Novembre 66 : une cure de Mont Dore amène un certain soulagement.

A la fin de l'année 1966 il y a une aggravation de l'asthme. Le malade fait une crise toutes les nuits. On a du employer plusieurs fois les corticoides injectables en plus des corticoides oraux. Le malade se plaint à nouveau de "nez bouché".

En Janvier 67, le malade est hospitalisé pour :

- Amaigrissement important
- Aggravation de son asthme
- Opacité sous-hilaire gauche. Cette opacité disparaît totalement en quelques jours.

Consultation au mois de Juin 67 pour surinfection de son asthme.

Au mois d'Août 67 : séjour au MONT DORE.

En Septembre 67 : cure à CAUTERETS.

Ces cures n'apportent que peu de soulagement au malade qui se plaint toujours :

- "de nez bouché"
- De toux
- D'asthme

Le 19 Décembre 67 : nouvelle hospitalisation pour crises d'asthme.

Le 24 Septembre 68 : cure à CAUTERETS

Le 24 Octobre 68 : hospitalisation de 10 jours.

A partir du mois de Novembre 68. M.D. passe 80 jours à OSSEJA. Il trouve une amélioration puisqu'on peut le sevrer de corticoides pendant quelques semaines.

L'année 1969 et 1970 sont marquées par une reprise de l'asthme qui devient alors totalement cortico-dépendant.

Son traitement est à cette époque le suivant :

- Un SYNACTHENE RETARD tous les huit jours
- Cinq à dix mg de PREDNISOLONE tous les jours
- Antibiotiques.

Du 17 Juillet 70 au 31 Juillet 70 une nouvelle crise d'asthme entraîne une hospitalisation. Son E.F.R. reste à ce moment là convenable :

- C.V. : 4.730 l (Théorique à 4.730 l)
- TIFFENEAU : 76 %
VR
- — = 31 %
CT

Au mois de Septembre 1971 cure à CAUTERETS, mais la cure se termine par un état de mal asthmatique qui entraîne une hospitalisation à l'hôpital de LOURDES.

Du 20 Janvier 72 au 20 Février 72 : nouvelle hospitalisation.

Les eosinophiles sont à cette époque à 12 %

Mars 1972 : ablation des polypes nasaux.

Juin 1972 : le malade est mis sous CROMOGLYCATE DISODIQUE.

Ce produit permet au malade de diminuer les corticoides mais non de les supprimer.

Janvier 1973 : hospitalisation de 5 jours.

Mars 1973 : l'état du malade est inchangé. Il fait des crises d'asthme presque toutes les nuits. Entre les crises persiste un fond de dyspnée continue.

Le traitement associe le CROMOGLYCATE DISODIQUE aux corticoides.

Juin 1973 : nouvelle hospitalisation.

RESUME :

Cette longue observation décrit un asthme à l'aspirine très complet. On y retrouve :

1°) Un asthme : tardif (début à 57 ans)
sévère à type de dyspnée continue ayant
entraîné neuf hospitalisations et cinq cures climatiques en 8 ans.
corticodépendant

2°) Une intolérance à l'aspirine indiscutable puisque le
malade fait 4 crises d'asthme très violentes en rapport chaque fois
avec la prise d'acide acetyl salicylique.

3°) Une polypose nasale récidivante opérée deux fois.

OBSERVATION N° 7 : Mme D. Georgette, 32 ans.

Mme D. Georgette, 32 ans, institutrice libre à Balsac, vient consulter le Docteur RONGIERES, le 18.3.70 pour "gêne respiratoire" apparue depuis quelques mois. Cette dyspnée est surtout importante au moment du ménage.

Depuis longtemps, Mme D. se plaint d'un coryza spasmodique survenant surtout au réveil. Elle ne prend plus d'aspirine depuis qu'il y a quelques mois elle a fait une crise d'asthme très importante après avoir absorbé ce médicament. Elle conserve depuis un catarrhe bronchique qu'elle n'avait pas auparavant.

Elle n'a pas d'antécédents allergiques personnels mais sa grand-mère est asthmatique.

La radiographie pulmonaire et la radiographie des sinus sont normales.

Il y a 4 % d'éosinophiles.

Les tests allergiques sont faiblement positifs à la poussière de ménage. La désensibilisation spécifique est poursuivie pendant 8 mois, puis elle est abandonnée car Mme D. reste toujours aussi dyspnéique.

EN RESUME :

Mme D. fait sa première et sa seule crise d'asthme après l'absorption d'un comprimé d'aspirine.

Elle conserve depuis un état respiratoire altéré rebelle à la désensibilisation spécifique. Elle semble donc présenter une forme incomplète, de début, d'asthme à l'aspirine.

OBSERVATION n° 8 : Mme F. Eliette, 37 ans.

Mme F. Eliette, 37 ans, se plaint depuis longtemps de coryza spasmodique l'été. Elle signale également la survenue vers 30 ans, de crises d'asthme sans lendemain.

Elle vient consulter le 27.5.64 pour épisodes dyspnéiques. Elle n'a jamais de crises le jour.

Il y a quelques mois, Mme F. a fait une crise d'asthme avec urticaire après avoir avalé un comprimé d'aspirine.

A l'auscultation on entend quelques sibillants. L'expiration est un peu allongée.

A la radioscopie, la clarté et la mobilité thoracique sont normales. Les sinus maxillaires sont clairs.

L'hémogramme donne 7 % d'éosinophiles.

Au mois de décembre 65, elle consulte un O.R.L. pour sensation de "nez bouché". L'examen montre la présence de polypes endo-nasaux. Elle continue à se plaindre :

- D'asthme nocturne
- De coryza

Elle est mise dès lors sous corticoides. Au début de l'année 1966 elle est mieux : l'asthme et le coryza semblent avoir à peu près totalement disparus.

Mais ils reprennent vers le mois de Juillet 66 : elle fait alors, de l'asthme presque toutes les nuits.

L'inventaire allergologique donne des tests positifs :

- A la poussière de maison
- Aux plumes
- Aux pollens de graminés

Pourtant elle supporte bien l'oreiller de plume et on ne note aucune aggravation des signes cliniques en saison pollinique.

Aussi, la désensibilisation à la poussière de maison est-elle choisie et commencée le 15 Octobre 1966.

Le 2 Novembre 1966 : elle boit dans un verre ayant contenu de l'aspirine. Elle fait dans la demi-heure suivante un oedème de Quincke et une urticaire qui ne disparaissent qu'en huit heures.

Depuis elle a une crise d'asthme toutes les nuits et elle a l'impression qu'elle est plus essoufflée depuis ce moment là. Il y a également apparition d'une expectoration muco-purulente.

De fait, son état nécessite la prise permanente de corticoides. La désensibilisation ne semble avoir que peu d'effets, et elle ne vient plus consulter le Docteur RONGIERES depuis le début de l'année 1967.

Nous retrouvons chez Mme F. les trois symptômes majeurs de l'asthme à l'aspirine

- 1°) Un asthme tardif et sévère
- 2°) Une intolérance à l'aspirine qui s'est manifestée deux fois à deux ans d'intervalle.
- 3°) Une polypose nasale.

OBSERVATION N° 9 : Mme G. Fernande, 46 ans.

Mme G. Fernande vient consulter le Docteur DURAND le 3 Août 1968 pour une rhinorrhée intermittente associée à une toux spasmodique non productive. Ces symptômes sont apparus depuis le début de l'année 1968, date à laquelle elle a fait deux fortes crises d'asthme.

- L'une, après la prise d'un comprimé d'aspirine
- l'autre après celle d'un comprimé d'OPTALIDON (NORAMIDOPYRINE).

Elle n'avait jamais eu avant cette date de manifestations asthmatiques ou d'équivalents. Son frère est eczémateux, c'est la seule pathologie de nature allergique que l'on puisse relever dans la famille.

Le seul antécédent médical personnel notable est une ablation de polypes nasaux quelques années auparavant.

La radiographie pulmonaire est normale.

L'exploration fonctionnelle aussi, il n'y a pas de syndrome obstructif. Le seuil liminaire à l'acetyl-choline est haut puisque des doses de 2 400 gammas ne provoquent pas de crise d'asthme.

Le bilan allergologique donne un seul test positif : celui à la candidine.

Des doses de 0.3 cc entraînent une toux. Malheureusement cette malade ne vient plus consulter.

EN CONCLUSION :

Il semble que Mme G. Fernande présente une forme un peu atypique d'asthme à l'aspirine puisque ne sont associés que deux des trois manifestations habituelles :

- L'intolérance à l'aspirine
- Les polypes nasaux.

Cette dame ne présentait pas à l'époque où elle a consulté d'asthme mais seulement une toux irritative avec rhinorrhé intermittente.

Il faut également remarquer la survenue des crises d'asthme après la prise d'OPTALIDON qui contient de la noramidopyrine.

OBSERVATION N° 10 : Mme G. Armande, 37 ans.

Mme G. Armande a eu à 23 ans, de l'eczéma derrière les oreilles. Il disparaît après un accouchement. C'est là le seul antécédent allergique notable.

Elle se plaint depuis l'âge de 26 ans, de coryza qui survient tous les jours au lever, au coucher et durant le ménage.

A 36 ans au début de l'année 1965 apparaissent des crises d'asthme nocturnes avec toux qui sont calmées par l'aspirine.

En Juillet 1966 elle fait un séjour à FONT-ROMEY où toutes les crises disparaissent.

Au retour, les crises d'asthme reprennent et ne sont plus calmées par l'aspirine. Au contraire, ce produit déclenche à trois reprises des crises d'asthme.

Les eosinophiles sont à 7 %.

Au mois de novembre 1966 , l'exploration fonctionnelle est un peu perturbée : CV 2 950 l (au lieu de 3 1 100)

Tiffeneau à 72 % (au lieu de 77,5 %)

- L'exploration allergologique donne des :

- tests positifs à la candidine
- tests faiblement positifs aux moisissures, à la poussière de maison.

Mais la désensibilisation à la candidine poursuivie pendant 6 mois donne peu de résultats. Au début de l'année 1967, l'asthme s'aggrave ; la malade fait deux ou trois crises chaque nuit. Elle est sous corticoïdes de façon permanente et a largement recours aux B stimulants.

Au mois de Juin 1967 elle fait une crise plus sévère que les précédentes : l'autohémothérapie lui apporte un certain soulagement.

Du 1er au 21 Juillet second séjour au MONT-DORE il n'entraîne aucune amélioration. Par la suite, l'asthme reprend sous forme de dyspnée continue avec des épisodes paroxystiques très fréquents.

Le 2 Mai 1968, la malade avale un comprimé de LASMIR à 19 H 30.

Ce comprimé contient : 2 mg de PREDNISONE

0,1200 g de THEOPHYLLINE

0,0125 g d'AMINOBARBITAL

2 mg 5 de Vitamine B2

150 mg d'acide acetyl salicylique.

A 20 H, commence un état de mal asthmatique dramatique qui entraîne l'hospitalisation d'urgence à 21 heures dans un état de détresse respiratoire, avec collapsus cardio vasculaire. Cet état résiste à des doses massives de corticoides, d'adrénaline et de toni-cardiaques et la malade décède le lendemain vers 23 heures.

RESUME :

Mme G. Armande est morte, à l'âge de 39 ans, pour avoir avalé un comprimé contenant 150 mg d'acide acetyl salicylique.

Son asthme avait débuté deux ans auparavant et avait revêtu d'emblée une forme grave. L'aspirine qui la calmait au début provoque au contraire à partir de Juillet 1966 des crises d'asthme.

Mme G. Armande n'était pas porteuse de polypes nasaux.

Cette observation illustre donc la gravité exceptionnelle que peut revêtir l'asthme à l'aspirine.

OBSERVATION N° 11 : Mme L. Yvonne, 43 ans.

Mme L. Yvonne est institutrice et ne possède pas d'antécédents allergiques particuliers.

Mais au mois de Janvier 71 elle commence à se plaindre d'une toux irritative pratiquement journalière non productive.

Au mois de Mars 1971 elle prend un comprimé d'aspirine pour céphalées. Elle fait alors la première crise d'asthme de sa vie.

A partir de ce moment les crises d'asthme sont fréquentes. Elles commencent toujours par de la toux, se continuent par de la dyspnée avec "sifflements" et se terminent par le rejet de crachats perlés classiques.

A l'auscultation on perçoit des sibillances pulmonaires.

Les radiographies pulmonaires et des sinus sont normales.

Les tests cutanés aux pneumallergènes habituels ne sont pas significatifs.

Le traitement fait appel aux corticoides retard et à la THEOPHYLLINE.

Après une accalmie de quelques mois les crises d'asthme reprennent durant l'année 1972 et elle vient consulter à plusieurs reprises toujours dans le même état :

- Crises d'asthme fréquentes : 3 ou 4 par semaine
- Toux très importante de plus en plus souvent productive s'accompagnant alors de fièvre.

Le traitement associe antibiotiques et corticoides.

Une hospitalisation en Cerdagne aux Escalles du 16 Août 72 au 15 Septembre 72 entraîne la disparition de tous les signes respiratoires.

L'exploration fonctionnelle donne les résultats suivants :

CV : 2 1 600 (théorique à 2 1 9)

Tiffeneau : 86 %

Dose liminaire d'acetyl choline entre 5 000 et 6 000 gammas

Mais l'asthme reprend à son retour en Aveyron nécessitant à nouveau une corticothérapie.

EN RESUME :

Mme L. Yvonne, sans aucun passé allergique, fait la première crise d'asthme de sa vie à 43 ans après la prise d'un comprimé d'aspirine. C'est le point de départ d'un asthme invalidant, corticodépendant.

OBSERVATION N° 12 : Mme M. Janine, 25 ans.

Mme M. Janine, secrétaire a été atteinte d'oedème de Quincke durant toute son enfance et son adolescence.

Elle a eu également en 1961 à 16 ans une tuberculose pulmonaire gauche qui a laissé comme séquelle un nodule sous-claviculaire gauche non évolutif.

L'asthme débute vers les années 1960 alors que la malade vit à Paris. Pendant cinq ans il ne s'agit que de courtes crises sporadiques survenant surtout par temps humide.

En Juillet 1967, elle fait deux fortes crises survenant chaque fois après la prise d'un comprimé d'aspirine. A partir de ce moment là les crises d'asthme sont plus fréquentes et plus gênantes.

Elle vient consulter le Docteur RONGIERES le 3 Décembre 1970.

A l'auscultation on entend des sibillants diffus sur les deux champs pulmonaires.

La radiographie pulmonaire est normale.

L'hémogramme montre 6 % d'eosinophiles.

L'E.F.R. donne les résultats suivants :

CV : 2.730 l (théorique à 3825)

V.E.M.S. 2,230 l " à 3,065 l

Tiffeneau 81 % " à 78%

Le testing allergologique donne des tests positifs :

- à la poussière de maison
- à la plume
- à la candidine

On obtient une réaction syndromique avec la poussière de maison. Une désensibilisation à la poussière est alors entreprise mais la malade l'abandonne au bout d'un an car elle ne trouve pas d'amélioration : les crises d'asthme persistent au même rythme.

CONCLUSION :

L'asthme de Mme L. commence tôt par rapport à nos autres malades : dès 16 ans elle fait des crises d'asthme qui restent sporadiques pendant de nombreuses années.

Son asthme s'aggrave brutalement à partir de Juillet 1967, après deux violentes crises provoquées les deux fois par la prise d'un comprimé d'aspirine.

La désensibilisation spécifique à la poussière de maison n'est pas probante.

OBSERVATION N° 13 : Mme V. Raymonde, 25 ans.

Mme V. Raymonde a quelques antécédents allergiques :

- Un rhume des foins vers l'âge de 20 ans
- Une poussée d'urticaire de cause indéterminée.

Son asthme débute à 24 ans après une intervention ORL pour polypes nasaux.

L'année suivante en 1967 elle fait une très violente crise d'asthme après avoir avalé un comprimé d'ALPALONE :

Il s'agit de l'association suivante :

- Théophylline : 0.060 g
- Prednisolone : 0.002 g
- Promethazine : 0.005 g
- Butobarbital : 0.020 g
- Acide acétyl salicylique : 0.250 g

Quelques mois après durant la même année un comprimé d'OPTALIDON (Noramidopyrine) provoque également une très sévère crise d'asthme.

Depuis l'état de la malade s'est dégradé et elle fait des crises nocturnes très fréquentes.

Le bilan allergologique montre des tests cutanés très positifs à la poussière de maison. Cliniquement pourtant, la malade n'est pas gênée par la poussière.

La désensibilisation spécifique prescrite de Juin 1967 à la fin de l'année 1969 permet d'obtenir une diminution, mais pas la disparition complète des crises d'asthme.

Une "obstruction nasale" conduit la malade chez ORL. L'examen spécialisé montre la présence d'une infection sinusienne en particulier

au niveau de l'orifice du sinus maxillaire. Il n'y a pas de signes ORL d'allergie. Un traitement antibiotique et corticoïde permet d'obtenir une amélioration transitoire.

Après la fin de la désensibilisation la malade se plaint toujours de crises d'asthme nocturnes.

RESUME :

L'observation de Mme V. est intéressante à deux points de vue :

1°) On retrouve la triade fondamentale de l'asthme à l'aspirine avec dans l'ordre d'apparition :

- Une polypose nasale dont l'ablation semble coïncider avec le début de l'asthme.

- Un asthme bronchique

- Des crises d'asthme dues à l'aspirine

2°) La noramidopyrine est également responsable des crises d'asthme chez cette malade.

La lecture de ces observations est conforme à ce que l'on retrouve dans la littérature mondiale à propos de l'asthme à l'aspirine. La triade clinique :

- Asthme bronchique
- Polypose nasale
- Réaction asthmatique à l'ingestion d'aspirine que nous avons retrouvée bien souvent dans nos observations constitue pour SAMTERS (61) une "maladie particulière", qui mérite d'être étudiée en tant que telle.

C'est pourquoi, nous allons envisager :

- L'étiologie
- La symptomatologie
- Les examens para-cliniques
- Le diagnostic
- La pathogénie
- et le traitement de l'asthme à l'aspirine.

L ' E T I O L O G I E

I ETIOLOGIE GENERALE

a) La fréquence

La fréquence de l'asthme à l'aspirine est très diversement appréciée.

Pour COOKE (13) elle serait de 10 % de tous les asthmes.

SALEN (55) l'estime à 8 %. Mais il englobe les manifestations cutanées et respiratoires de l'allergie à l'aspirine.

CHARPIN (7) sur 3 494 dossiers d'asthmatiques relève 60 cas indiscutable soit 1,7 %.

HALPERN (32) sur 2 610 dossiers d'asthmatiques met sur le compte de l'aspirine 81 cas soit 3 % des cas.

SNYDER (66) avance le chiffre de 3,5 %.

Pour GIRALDO (28) 3 à 6 % des asthmes bronchiques sont dus à l'aspirine.

Par conséquent la fréquence varie selon les auteurs entre 1,7 et 10 % des asthmes.

De toutes façons cette fréquence apparaît à tous infiniment plus élevée au sein : - des asthmes graves
- des asthmes tardifs.

C'est donc particulièrement dans ces formes que l'interrogatoire s'attachera à déceler une intolérance à l'aspirine.

b) L'âge

L'asthme à l'aspirine est le plus souvent un asthme tardif

débutant après la quarantaine. Dans la statistique d'HALPERN (32) l'âge d'apparition de l'asthme est ventilé de la façon suivante.

Sur 81 cas : entre 20 et 30 ans - 22 cas
entre 35 et 55 ans - 63 cas
après 55 ans - 6 cas

GIRALDO (28) donne comme âge moyen de début 32 ans.

BLAMOUTIER (5) et SAMTER (60) notent l'apparition de la sensibilisation à l'aspirine avant l'âge de 40 ans et même de 30 ans, de façon relativement fréquente : 46 cas sur 182 débutent avant l'âge de 30 ans dans la statistique de SAMTER.

FEIN (19) donne comme âges extrêmes de début de l'affection : 2 et 54 ans.

Pour nos 13 cas nous avons les âges de début suivants :

- 2 cas entre 20 et 30 ans
- 4 cas entre 30 et 40 ans
- 6 cas entre 40 et 50 ans
- 1 cas entre 50 et 60 ans.

En conclusion, si l'asthme à l'aspirine est plus volontiers un asthme tardif survenant après 40 ans il peut se voir de façon plus rare entre 20 et 40 ans.

YUNGINGER (73) et FEIN (19) sont les seuls à citer la possibilité d'asthme à l'aspirine avant 15 ans.

c) Le sexe :

Les femmes paraissent plus souvent atteintes que les hommes dans toutes les publications comme le montre le tableau suivant :

AUTEURS	Nombre de cas	Femmes	Hommes
SAMTERS (61)	182	104	78
HALPERN (32)	81	49	33
FEINBERG (25)	50	33	17
SERFATI (63)	31	18	13
GIRALDO (28)	23	12	11
FEIN (19)	30	18	12

Sur nos 13 cas personnels 10 concernent des femmes et 3 des hommes.

Cette prédominance féminine est notée par tous les auteurs mais aucun ne lui accorde de signification particulière.

II - ETIOLOGIE SPECIALE

a) Le rôle de l'infection

Les opinions des différents auteurs divergent quant à la responsabilité et à l'importance des facteurs infectieux.

Dès 1948, SALEN et ARNER (56) plus récemment BLAMOUTIER (5) et HALPERN (32) en FRANCE, COOKE (13) et DUKE (15) à l'étranger ont insisté sur l'importance de la note infectieuse.

Ils soulignent la fréquence et l'importance des infections récidivantes des voies respiratoires supérieures ou inférieures. D'aucuns, et nous le reverrons, en tirent des conséquences pathogéniques.

HALPERN et J.M. DUBOIS de MONTEGRAUD (32) ont fait des prélèvements de gorge systématiques ; ils ont rencontré avec une très grande fréquence le staphylocoque pathogène et le bacille de Friedlander.

Par contre SAMTER et BEERS (61) dénie à l'infection une incidence importante. Pour eux il y a trois fois moins de bactéries pathogènes dans les cultures de crachats d'asthmatiques à l'aspirine que dans celles d'un lot d'asthmatiques pris au hasard.

Pour notre compte nous avons observé d'une part :

- la fréquence des coryzas infectieux précèdent l'apparition de l'asthme,

- la fréquence des surinfections dans les formes graves à dyspnée continue,

d'autre part :

- l'absence de toutes relations entre les crises d'asthme

sévères dues à l'aspirine et les phénomènes de surinfection,

- l'inefficacité des antibiotiques sur l'évolution à long terme de la maladie.

En conclusion : la participation et plus encore la responsabilité de l'infection dans le déclenchement et l'entretien de l'asthme à l'aspirine paraît difficile à affirmer de façon absolue.

b) Le rôle des facteurs et du terrain allergique

L'ensemble des auteurs semblent s'accorder sur ce point : les facteurs allergiques courants n'ont qu'un rôle tout à fait négligeable chez les asthmatiques sensibles à l'aspirine.

Les chiffres d'HALPERN (32) sont à cet égard éloquentes :

- 2 610 dossiers d'asthmatiques sont divisés en deux groupes : le premier rassemble 1 461 sujets atteints d'asthme relevant d'une sensibilisation aux facteurs exogènes, correspondant au classique "asthme extrinsèque" de RACKEMANN (53). Sur ce lot HALPERN relève seulement 3 cas, soit 0,21 %, d'asthme à l'aspirine.

Le second groupe est formé de 1 149 dossiers correspondant à des asthmes non sensibles aux substances exogènes ou "asthme intrinsèque" de RACKEMANN. Il s'y trouve 78 cas d'asthme à l'aspirine soit environ 7 %.

Sur 81 cas, HALPERN recrute donc 78 cas d'asthme à l'aspirine dans le lot des asthmes non sensibles aux pneumallergènes.

De même SAMTERS et BEERS (61) ont 3 % d'allergie sur leur 182 malades atteints d'asthme à l'aspirine alors qu'ils l'estiment à 20 % dans une population prise au hasard.

L'allergie a été retenue quand deux des trois facteurs suivants étaient présents chez un même malade :

- cas d'allergie dans la famille
- preuve d'un lien entre l'exposition à un antigène allergique et l'apparition consécutive de symptômes cliniques

- réactions cutanées positives à des antigènes allergiques avec lesquels le malade avait été mis en contact.

SAMTERS et BEERS ajoutent même que l'apparition d'une sensibilité à l'aspirine vient modifier radicalement le tableau clinique chez les rares malades présentant une symptomatologie allergique nette :

- des troubles intermittents on passe à des troubles permanents
- la sensibilité clinique aux allergènes jusque là en cause disparaît
- toute symptomatologie de la série allergique s'efface.

Nos treize cas confirment la discrétion du facteur allergique. Nous relevons à peine 3 cas d'antécédents allergiques personnels nets, 3 cas d'antécédents allergiques familiaux.

Les chapitres consacrés à l'exploration allergologique et à la thérapeutique renforceront encore cette conclusion. L'atopie et l'allergie aux pneumollergènes sont très rares chez les malades atteints d'asthme à l'aspirine.

c) Le Rôle du psychisme :

LEIGH et RAWNSLEY (40) font jouer le rôle majeur aux facteurs émotionnels et psychiques dans l'apparition d'un asthme tardif.

REES (55) pense qu'une personnalité psychique particulière prédispose à l'asthme bronchique "intrinsèque".

Or, l'asthme à l'aspirine est presque toujours un asthme "intrinsèque" et un asthme tardif, nous l'avons vu. Cependant, aucun auteur ne signale une responsabilité particulière du facteur psychique dans l'asthme à l'aspirine. Nous mêmes chez aucun de nos malades n'avons relevé une note psychogène prédominante.

d) Le Rôle de l'hérédité

FLOYD et MILLER (22) publient le seul cas connu d'asthme à

l'aspirine survenant chez deux membres d'une même famille. Il s'agit dans cette publication de deux soeurs. Mais l'auteur reconnaît que, devant l'absence de cas analogues dans la littérature, il est difficile d'imputer à l'hérédité ce qui n'est sans doute qu'un caprice du hasard.

En tous cas, SAMTERS (61) qui a publié la plus grosse statistique d'asthme à l'aspirine (182 cas) n'a trouvé aucun cas d'asthme à l'aspirine familial.

L'asthme à l'aspirine ne paraît donc pas être de nature héréditaire.

S Y M P T O M A T O L O G I E

I - FORME TYPIQUE

a) Modes de début

L'asthme à l'aspirine groupe dans sa forme typique les trois éléments de la triade :

- asthme bronchique
- intolérance à l'aspirine
- polypes nasaux

La date et l'ordre d'apparition de ces trois éléments sont très variables.

Ils sont précédés très souvent par des épisodes de coryzas périodiques qui touchent le malade durant la troisième décennie de sa vie.

HALPERN (32) le note dans près de 75 % des cas. Pour notre part nous avons relevé 8 malades sur 13 atteints de coryzas avant de présenter l'un des trois éléments de la triade.

L'asthme est des trois facteurs celui qui apparaît le plus souvent en premier.

C'est le cas neuf fois sur treize dans nos observations. Il peut rester longtemps isolé ou au contraire s'associer rapidement aux deux autres éléments. A ce moment il serait plus sensible que les asthmes classiques aux phyllines (SAMTERS 61).

Mais l'intolérance à l'aspirine ou les polypes nasaux peuvent ouvrir chacun l'histoire de la maladie. Ainsi deux de nos malades ont

commencé par des polypes nasaux et deux autres par une crise d'asthme après la prise d'aspirine.

b) Phase d'état

Elle est marquée par l'aggravation de l'asthme qui devient permanent et le plus souvent cortico-dépendant.

L'aggravation survient souvent à l'occasion de la prise d'un comprimé d'aspirine (souvent bien supportée jusque-là) ou de l'ablation d'un polype nasal (30 cas sur 182 dans la statistique de SAMTERS).

La crise d'asthme suit rapidement mais non instantanément la prise d'acide acetyl salicylique : entre 20 minutes et deux heures. Le plus souvent dans la demi-heure suivant la prise d'un comprimé.

La quantité d'acide acetyl salicylique a peu d'importance et des doses mêmes minimales peuvent être à l'origine de crises d'asthme sévères. FRANCIS, GHENT et BUCHEN (24) citent des morts survenant après l'absorption de 20 mg d'aspirine (soit moins de 1/20e d'un comprimé ordinaire).

La voie d'administration semble peu importante : comprimé ou suppositoire (observation n° 6) sont capables de provoquer des crises d'asthme. Cependant, il n'a pas été décrit, encore, de crises d'asthme survenant après une piqure d'aspirine injectable.

Les crises d'asthme provoquées par l'aspirine sont le plus souvent plus violentes que les autres avec :

- dyspnée intense
- cyanose
- très souvent hypotension.

Elles peuvent revêtir à tout moment, une forme gravissime avec détresse respiratoire et choc cardiovasculaire, mettant la vie du malade en danger et imposant des mesures de réanimation intensives.

c) Evolution

Dans la grande majorité des cas l'asthme demeure qu'il y ait ou non ingestion d'aspirine. Dans de rares cas il peut disparaître (16 cas sur les 182 de SAMTERS). Mais les polypes nasaux persistent ou récidivent toujours si on les enlève. Cette ablation est souvent responsable de l'aggravation de l'état asthmatique.

Dès lors, l'asthme à l'aspirine prend le type de l'asthme intriqué, drogué, à dyspnée continue, pourvoyeur d'insuffisance respiratoire puis cardiaque droite.

Il plane, en plus, sur ces malades de prendre de l'aspirine ou une forme camouflée, menace qui peut-être mortelle ou au moins synonyme de détresse respiratoire aiguë.

II - FORMES CLINIQUES

a) Formes incomplètes

Un des trois éléments de la triade classique manque dans ces formes.

C'est le plus souvent la polypose nasale qui est absente :

- 90 sur 182 dans la statistique de SAMTERS (61)
- 12 sur 23 dans la statistique de GIRALDO (28)
- 7 sur 13 pour nos propres cas.

Les formes sans polypose nasale regroupent donc à peu près 50 % des malades. Leur pronostic serait moins défavorable que celui des formes complètes. En fait, les polypes nasaux apparaissent comme l'élément le plus contingent de la triade. Notre observation n° 10 l'illustre parfaitement. Mme G. qui est morte de son asthme à l'aspirine n'était pas porteuse de polypes nasaux.

Parfois c'est l'asthme bronchique en dehors des prises d'aspirine qui fait défaut (observation n° 9). Il y a quand même souvent un état bronchique infectieux latent.

Notre observation n° 7 montre une crise d'asthme après un comprimé d'aspirine, crise qui reste isolée. S'agit-il d'une forme de début qui se complètera ensuite ?

b) Asthme provoqué par d'autres substances que l'aspirine.

Tous les auteurs constatent qu'un certain nombre de leur malade font non seulement des crises d'asthme après la prise d'aspirine mais aussi après la prise d'autres médicaments.

SALEN (56) donne la liste suivante :

- INDOMETACINE (INDOCID)
- AMINOPYRINE
- ANTIPYRINE

La sensibilité de ces malades à la Pénicilline, aux sulfamides et à l'Isoniazide ne lui paraît pas plus élevée que dans une population prise au hasard.

HALPERN (32) y ajoute : le Pyramidon
la Butazolidine
SMITH (65) : le Paracetamol
le Dextropropoxyphène
l'Acide Méfénamique (Ponstyl)

Certains conservateurs et colorants alimentaires sont également donnés comme dangereux chez ces malades par SALEM (65). Il s'agit :

- du Benzoate de Sodium
- du Jaune Hydrazine ou "Tartrazine"

Pour notre part, nous avons relevé :

- deux intolérances à l'INDOMETACINE
- deux intolérances à Noramidopyrine

Il semble que ces produits ne sont pas capables de provoquer des accidents aussi sévères que ceux de l'aspirine. En tous cas, aucun cas de mort n'a été décrit après la prise de l'un d'eux.

Ces médicaments appartiennent à la classe des "analgésiques mineurs" selon l'expression de SAMTERS. Parmi cette classe de médicament on note un absent de marque : la PHENYLBUTAZONE. Aucun auteur n'a trouvé d'asthme provoqué par ce produit.

c) Association à d'autres signes

Il est rare de retrouver chez les asthmatiques à l'aspirine d'autres manifestations d'intolérance à l'aspirine.

BLAMOUTIER (4) est le seul auteur à signaler des hémorragies gastriques précédant la crise d'asthme.

HALPERN (32) ne relève sur ces 81 cas qu'une seule urticaire géante avec oedème de Quincke. Les cas de mutation de l'oedème de Quincke à l'asthme à l'aspirine ou l'inverse sont rarissimes. S'agit-il d'un mécanisme différent ?

SYNDER et SIEGAL (67) notent également la possibilité de purpura et de douleurs abdominales.

Au total, donc, l'asthme à l'aspirine reste d'une pureté syndromique remarquable et ce n'est qu'exceptionnellement qu'un autre signe clinique vient s'ajouter à la triade.

E X A M E N S C O M P L E M E N T A I R E S

I - L'HEMOGRAMME

C'est le seul examen sanguin à avoir quelque intérêt. Il montre la présence très fréquente d'une eosinophilie. Elle est supérieure à 5 % chez 8 de nos malades sur les dix pour lesquels elle a été demandée. Chez quatre d'entre eux elle est supérieure à 10 %.

Différents auteurs notent la fréquence de l'eosinophilie dans l'asthme à l'aspirine. En particulier FLOYD et MILLER (22), BLAMOUTIER (2) et GIRALDO (28) qui la retrouve 14 fois sur ses 23 malades.

II - PRELEVEMENT DE GORGE

On sait que le résultat de cet examen est controversé.

SAMTERS (61) trouve trois fois moins de bactéries pathogènes dans la gorge des asthmatiques à l'aspirine que dans celle des asthmatiques pris au hasard à la même époque.

Par contre, HALPERN (32) et SERFATI (63) mettent très souvent en évidence du staphylocoque et du FRIEDLANDER dont ils se servent souvent pour fabriquer un auto-vaccin.

III - RADIOGRAPHIES DES SINUS ET DES POUMONS

La radiographie pulmonaire ne montre rien de particulier. Tout au plus, peut-on remarquer des signes d'emphysème et de sclérose péri-bronchique dans les formes avancées.

Plus intéressante, est la radiographie des sinus de la face, qui découvre souvent des sinus opaques en relation avec l'infection sinusienne ou l'hyperplasie des muqueuses.

IV - L'EXPLORATION FONCTIONNELLE RESPIRATOIRE

Au début de la maladie et en dehors des crises l'exploration fonctionnelle respiratoire est normale. Ce n'est que plus tard, lorsque l'asthme revêt une forme continue qu'un certain degré d'emphysème s'est développé que l'on trouve un syndrome obstructif ou parfois mixte.

La plupart des auteurs s'interdisent de pratiquer une exploration fonctionnelle après la prise d'un comprimé d'aspirine. Tous recommandent de ne le faire qu'à proximité d'un centre de réanimation respiratoire.

SERFATI (63) sur un seul cas note simplement une altération considérable des fonctions respiratoires 15 minutes après la prise de 0,25 g d'aspirine.

SMITH (65) a étudié le V.E.M.S. de cinq asthmatiques à l'aspirine trois fois, à trente minutes d'intervalle, soumis successivement à l'administration des produits suivants :

- Paracetamol	500 mg
- Acide méfénamique	250 mg
- Indométacine	25 mg
- Dextropropoxyphène	65 mg
- Phénylbutazone	100 mg
- Comprimés de lactose blanc inerte.	

L'aspirine ne fait pas partie de ces produits car un test pilote avec cette drogue s'est montré dangereux.

Il compare le V.E.M.S. obtenu après l'administration de chacun des cinq produits avec le V.E.M.S. spontané. Des trois mesures il ne retient que celle où le V.E.M.S. est le plus effondré. Les chiffres sont donnés en pourcentage de baisse.

	Malade 1	Malade 2	Malade 3	Malade 4	Malade 5
PARACETAMOL	37,7	38	32,6	14,2	5
INDOMETACINE	52	42	8	40	9,5
ACIDE MEFENAMIQUE	28	45	17,5	51,7	9,5
DEXTROPROPOXYPHENE	55,5	5	9,4	0	9,75
PHENYLBUTAZONE	9,4	10	5,7	0	0
LACTOSE	6	4,7	4,3	0	2,5

Les modifications du V.E.M.S. s'accompagnent d'asthme, de rhinite ou des deux.

Les variations individuelles sont très importantes et certains sujets n'ont des réactions cliniques ou spirométriques que devant un ou deux produits. SMITH n'a obtenu aucune réponse clinique ou spirométrique avec la PHENYLBUTAZONE qui n'apparaît pas plus dangereux qu'un simple placebo (Lactose).

L'étude de SMITH objective donc la sensibilité particulière de l'arbre bronchique des asthmatiques à l'aspirine et à divers analgésiques, sensibilité très variable suivant les malades et suivant les produits.

SAMTERS (61) a comparé l'action de l'histamine et de la métacholine sur le volume respiratoire de onze asthmatiques non sensibles à l'aspirine, chez lesquels la composante allergique était nette avec celui de 11 asthmatiques à l'aspirine.

Il obtient 40 % de réduction du volume respiratoire pendant une seconde avec les quantités moyennes suivantes :

	Malade sensible à l'A.A.S.	Malade non sensible à l'A.A.S.
CHLORURE DE METACHOLINE	3,63 ug/kg	5,23 ug/kg
HISTAMINE BASE	0,39 ug/kg	1,22 ug/kg

L'arbre bronchique des asthmatiques à l'aspirine apparaît donc beaucoup plus sensible aux substances parasymphaticomimétiques et à celles libérées par le conflit antigène - anticorps que celui d'un asthmatique banal.

L'exploration fonctionnelle respiratoire confirme donc les données cliniques : les bronches de ces malades ont une susceptibilité particulière vis à vis des analgésiques et de certains facteurs de la broncho-motricité : métacholine et histamine.

V - L'EXPLORATION ALLERGOLOGIQUE

L'exploration allergologique classique est dans la grande majorité des cas très décevante chez ces malades. On obtient parfois des tests positifs à un ou le plus souvent plusieurs allergènes.

Ainsi chez nos malades testés, les résultats sont les suivants :

Réactions franchement positive à la Poussière de Maison -	7 fois
à la Candidine -	5 fois
aux Moisissures -	5 fois
à la Plume -	3 fois
au M.R.V.	2 fois
au Pollen	1 fois

La désensibilisation spécifique n'a toujours obtenu que des effets très limités et inconstants et a dû être abandonnée le plus souvent. Ces résultats sont conformes à la nature de l'asthme à l'aspirine : asthme "intrinsèque".

Tous les auteurs soulignent l'échec constant de tout essai de désensibilisation spécifique ainsi que l'avait déjà fait VAN LEEUWEN (69) en 1928 dans la description princeps.

D I A G N O S T I C

Le diagnostic d'asthme à l'aspirine se fait à l'interrogatoire. Les examens para-cliniques sont, en effet, soit trop dangereux, soit sans valeur.

La question "n'avez-vous jamais fait de crise d'asthme après la prise d'aspirine ?" doit être posée systématiquement à tout malade :

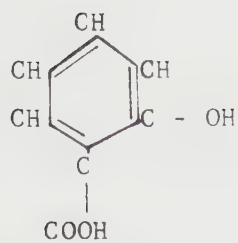
- porteur de polypes nasaux
- asthmatiques surtout dans les formes : graves
intrinsèques
tardives.

Lorsqu'un malade fait une crise d'asthme après la prise d'un médicament il faut toujours y rechercher la présence d'aspirine, souvent associée aux corticoides, à la Théophylline, dans les médicaments anti-asthmatiques.

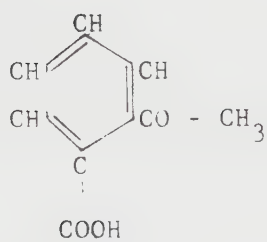
L'interrogatoire s'attachera aussi à dépister toute intolérance à d'autres analgésiques en particulier :

- l'indométacine
- la moramidopyrine
- l'acide méfénamique

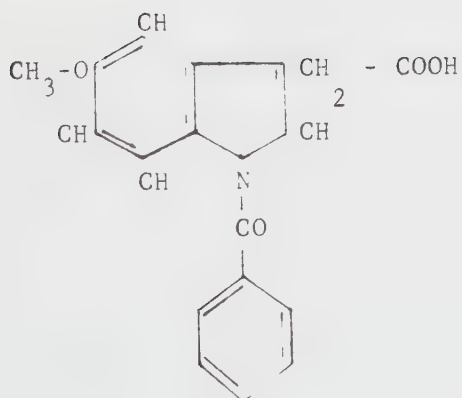
Le diagnostic d'asthme à l'aspirine est d'importance puisque sa méconnaissance peut entraîner la mort du malade.



ACIDE SALICYLIQUE



ACIDE ACETYL-SALICYLIQUE



INDOMETACINE

P R O N O S T I C

I - EN CAS DE PRISE D'ASPIRINE

Tous les auteurs insistent sur le danger mortel que constitue pour ces malades l'ingestion d'aspirine.

HALPERN (32) écrit : "on ne saurait croire qu'il y ait encore des médecins qui ignorent l'asthme à l'aspirine. Pourtant, parmi les causes responsables de la mort, au cours d'une crise d'asthme, l'aspirine occupe une place privilégiée". Les qualificatifs de "redoutable", "dangereux", reviennent sans cesse, sous sa plume. Pour SAMTERS, ce syndrome est "une menace pour la vie".

BLAMOUTIER (3 - 5) publie 4 cas mortels. Nous mêmes avons à déplorer la mort de Mme G. (observation 10).

II - EN DEHORS DE LA PRISE D'ASPIRINE

Le pronostic reste grave puisqu'il s'agit d'asthme à dyspnée continue, corticodépendant conduisant tôt ou tard à l'insuffisance respiratoire puis cardiaque droite. Ainsi SNYDER (67) considère que 13 % d'asthmes tout courant sont graves alors que ce pourcentage serait de 50 % dans les asthmes à l'aspirine.

Ce sont les formes complètes, trisymptomatiques qui ont la plus mauvaise réputation. HALPERN (32) et SNYDER (67) en particulier y insistent.

Ce dernier considère que 90 % des sujets atteints de la triade ont des asthmes graves. Il ne faut pas en conclure pour autant, que

les formes incomplètes, sont obligatoirement bénignes. Notre observation n° 10 démontre tragiquement le contraire. Mme G. n'était pas porteuse de polypes nasaux pourtant elle avait un asthme très grave nécessitant des doses très importantes de corticoides et qui fut mortel, après la prise d'aspirine.

Ainsi donc le pronostic de ce syndrome doit-il être toujours réservé :

- en dehors de la prise d'aspirine il s'agit très souvent d'un asthme grave
- la prise d'aspirine sous une forme camouflée (plus de 100 spécialités en contiennent) fait peser sur ces malades une menace de mort permanente.

P A T H O G E N I E

Le mécanisme physio-pathologique de l'asthme à l'aspirine reste actuellement très controversé. Trois théories s'affrontent :

- pour la première : l'asthme à l'aspirine est une maladie d'ordre allergique,
- pour la seconde : l'asthme à l'aspirine est le résultat de l'action de l'acide acetyl-salicylique sur les nocicepteurs bronchiques,
- pour la troisième : c'est le résultat de l'inhibition de la synthèse des prostagandines bronchodilatatrices.

I - THEORIES D'ORDRE ALLERGIQUE

La nature clinique de l'asthme à l'aspirine sa rapidité, sa violence ont conduit beaucoup d'auteurs à conclure à son origine allergique. C'est en particulier le cas de FRANCE de CHARPIN et d'HALPERN.

L'aspirine jouerait le rôle d'haptène et formerait un complexe antigénique par couplage avec une protéine de l'organisme.

Pour HALPERN (32), c'est le radical acétique qui est le support antigénique. Il remarque, en effet, que ces malades sont sensibles à l'acide acetyl-salicylique, mais non à l'acide salicylique. Or la seule différence entre les deux formules repose sur le radical acétique. C'est donc lui qui forme le groupe antigénique de l'aspirine.

Toujours d'après HALPERN les germes microbiens élaboreraient des structures similaires, et l'estérification par l'acide acétique des composés aromatiques serait une fonction courante de l'organisme. Toutes choses,

expliquant la composante infectieuse constante pour cet auteur, et la perennisation de l'asthme à l'aspirine.

Quant à la sensibilisation de ces malades à d'autres drogues que l'aspirine, elle s'explique très bien, par la formation, par l'organisme à partir d'elles de dérivés métaboliques ayant une configuration commune à ceux de l'aspirine et capables donc de donner des réactions d'hypersensibilité croisées.

Pour CHARPIN (7) le déterminant anti-génique pourrait être le radical aldehyde, tandis que SERFATI (63) le verrait, plutôt, dans le noyau phénol.

II - THEORIES NON ALLERGIQUES

a) Limites des théories allergiques :

Ces dernières années plusieurs auteurs parmi lesquels SAMTERS (61), GIRALDO (28), SMITH (65) relèvent les limites des théories immunologiques :

- Comment expliquer que des malades soient sensibles à des corps de structure chimique aussi différente que l'aspirine et l'indométacine et que par contre des corps très proches de l'aspirine comme le salicylate de sodium, la thioaspirine, le salicylate de choline ne provoquent jamais la moindre réaction ?

Les tentatives faites pour démontrer la présence d'anticorps agissant contre l'aspirine ne se sont jamais révélées très concluantes.

Ainsi pour FEIN (19) :

- les tests cutanés
 - la dégranulation des basophiles
 - les tests de transformation lymphoblastique
- sont dans l'énorme majorité des cas négatifs.

Il en est de même d'après YURCHAK (74) des tests suivants :

- tests en immunofluorescence
- hémaglutination indirecte
- culture de lymphocytes.

GIRALDO (28) après examen de la littérature a conclu qu'il n'existait aucune preuve satisfaisante de l'intervention de facteurs immunologiques dans l'asthme à l'aspirine. Il complète dans cette revue la liste des examens négatifs par :

- des tests de microprécipitation
- des tests de neutralisation des bactériophages.

SMITH (65) conseille d'abandonner l'expression "allergie à l'aspirine" dans ce contexte et de lui substituer celle "d'asthme provoqué par les analgésiques".

b) Théorie faisant intervenir les nocicepteurs

SAMTERS et BEERS (61) en 1968 expliquent l'asthme à l'aspirine par l'action déviée de cette dernière sur les chimiorécepteurs bronchiques et nasaux.

Chez le sujet normal, l'aspirine protège les nocicepteurs bronchiques et nasaux de la stimulation des kinines en s'y fixant : l'aspirine agit comme un antagoniste vis à vis de l'agoniste représenté par les kinines :

COLLIER et SHORLEY (9) en 1960

COLLIER JAMES et SCHNEIDE (10) en 1968

COLLIER JAMES et PIPER (11)

ont montré que la broncho-constriction provoquée par la bradykinine, la prostaglandine F2 a, l'adénosine triphosphate et la "slow reacting substance" était inhibée par l'aspirine et d'autres analgésiques tels que l'indométacine ou l'acide méfénamique (1).

(1) Par contre ces produits n'inhibent pas la broncho-constriction induite par l'histamine.

Ainsi s'expliquerait l'effet bénéfique de l'aspirine et des analgésiques dans l'asthme banal.

Cet effet bénéfique est relevé par certains malades. Ainsi dans notre observation n° 10, l'asthme de Mme G était soulagé au début par l'aspirine.

D'ailleurs, l'aspirine et les analgésiques ont été proposés par certains auteurs comme traitement de l'asthme.

Ainsi l'aspirine peut-elle faire partie de la thérapeutique anti-asthmaticque d'après BRUCE PEARSON (49). En 1963, LABORIE (F) et LABORIE (R) (37) rapportent l'arrêt de crises d'asthme allergique avec 2 g à 2 g 50 d'aspirine.

De même sont proposées comme traitement de l'asthme :

- en 1961 par HERXHEIMER et STESEMANN (34) l'amidopyrine,
- en 1962 par VON RECHENBERG (70) la phénylbutazone,
- en 1968 par JACKSON, RAYNER et ETTER (37) l'acide méfénamique.

Chez l'asthmaticque à l'aspirine cette action bénéfique serait inversée. L'aspirine agirait en agoniste et non pas en antagoniste sur les nocicepteurs bronchiques et nasaux. Elle les stimulerait au lieu de les protéger et serait ainsi responsable de l'asthme et de la rhinite. Cette action inversée serait due à une modification des sites récepteurs.

L'infection chronique serait peut-être responsable de cette modification. Dans cette optique, la polypose nasale si fréquemment associée à l'asthme à l'aspirine illustrerait l'altération des muqueuses respiratoires support des nocicepteurs.

S'expliquerait aussi, l'action néfaste des autres analgésiques qui agissent sur les mêmes récepteurs que l'aspirine qui forment avec elle selon l'expression de SAMTERS "les analgésiques mineurs".

c) Théorie mettant en jeu les Prostaglandines

La théorie faisant intervenir l'aspirine sur le métabolisme des prostaglandines est la dernière née des explications. MOLINA (47) en particulier, en a exposé les grandes lignes aux derniers entretiens de BICHAT au mois d'octobre 1973 :

Les prostaglandines sont au niveau bronchique de deux sortes

- les unes PGF_2 a sont broncho-constrictrices
- les autres PGE_2 qui sont prédominantes
chez un sujet normal sont bronchodilatatrices.

COLLIER, JAMES et PIPER (11) ont montré que l'aspirine chez un sujet normal inhibait entre autre, la libération de PGF_2 a broncho-constrictrices.

Par contre, chez l'asthmatique à l'aspirine, le produit comme d'autres analgésiques inhiberait la libération du précurseur des prostaglandines : l'acide arachidonique.

Dès lors les PGE_2 , broncho-dilatatrices, ne sont plus secrétées, d'où le spasme bronchique.

Reste à découvrir la raison qui entraîne une inversion de l'action de l'aspirine sur le métabolisme des prostaglandines.

EN CONCLUSION :

La pathogénie de l'asthme à l'aspirine reste encore bien mystérieuse. Trois théories s'affrontent sans que l'on puisse donner la préférence à l'une des trois sur des critères objectifs. En effet, aucune ne comporte de preuve irréfutable de son bien fondé.

T R A I T E M E N T

I - TRAITEMENT DE LA FORME CHRONIQUE

C'est à quelques nuances près celui des asthmes à dyspnée continue.

Durant les premiers stades de la maladie l'asthme à l'aspirine serait plus sensible que les autres à l'action des Phyllines (SAMTER-61)

Par la suite, lorsqu'est réalisé le tableau d'asthme intriqué à dyspnée continue, le recours aux corticoides devient inévitable. Là encore d'après SAMTERS la dose de corticoides nécessaire pour stabiliser les sujets serait moindre que celle nécessaire à un asthme banal de gravité équivalente.

La Cromoglycate disodique a été essayé (observations N° 4 - N° 5 - N° 6). Son action n'apparaît pas très spectaculaire.

La désensibilisation spécifique est inefficace.

Les antibiotiques sont utilisés en cas d'infection associée ou à titre systématique.

SERFATI, enfin a pu obtenir quelques résultats intéressants par la pratique d'auto-vaccins fabriqués à partir de germes trouvés dans la gorge des malades, jamais cependant, cette pratique n'a pu lui éviter le recours aux corticoides.

II - TRAITEMENT DES ETATS AIGUS

a) Traitement préventif :

Il repose sur les trois mesures suivantes :

- L'éviction de l'aspirine :

L'éviction de l'aspirine sous toutes ses formes, sous tous les dosages doit être totale, et définitive. Il faut particu-

lièrement se méfier des très nombreuses spécialités anti-asthmiques contenant de l'acide acétyl salicylique. Le malade doit être averti et ne pas recourir à une médication sans avis médical. Mme G. (observation n° 10) est morte pour ne pas l'avoir fait. De même il devra éviter de boire dans un récipient ayant contenu de l'aspirine et mal lavé. Nous rapportons deux observations (N° 2 et N° 8) où une crise d'asthme est survenue pour ne pas avoir respecté cette précaution.

- L'éviction des analgésiques suivants :

- Indométacine
- Noramidopyrine
- Pyramidon
- Paracetamol
- Acide méfénamique

On fera appel plutôt à la Glafénine ou à la Phénylbutazone

- Les polypes nasaux seront respectés :

SAMTER (61) SNYDER et SIEGAL (68)

- * notent que leur ablation est toujours suivie de récurrences
- * provoque souvent des crises d'asthme violentes
- * aggrave presque toujours l'état du malade

b) Traitement curatif des états aigus avec collapsus cardio-vasculaire :

FEIN (19) recommande l'emploi immédiat

- de bêta stimulants en inhalation
- d'Epinephrine sous cutanée
- d'Aminophylline I.V.
- de Corticoides I.V.

Si nécessaire il faut adresser le malade dans un centre de réanimation cardio-respiratoire pour soins intensifs.

EN CONCLUSION :

L'originalité du traitement repose sur les mesures préventives,

le traitement curatif étant surtout symptomatique.

C O N C L U S I O N

Au terme de cette étude l'asthme à l'aspirine apparaît bien comme une entité originale au sein des asthmes bronchiques.

L'asthme à l'aspirine relativement fréquent parmi les asthmes graves et intrinsèques tire son indépendance de :

- Son étiologie : qui fait peu de place aux facteurs allergiques, psychiques, infectieux, héréditaires, traditionnels dans l'asthme bronchique
- Sa symptomatologie : qui réalise dans les cas typiques la triade :
 - asthme bronchique
 - intolérance bronchique à l'aspirine et souvent à divers analgésiques
 - polypose nasale
- Son exploration fonctionnelle qui : montre une sensibilité bronchique à l'histamine et à la méthacholine supérieure à celle des asthmes ordinaires.
- Son pronostic : très souvent grave spontanément avec en plus la menace de mort qui entraîne la prise d'aspirine sous une forme camouflée.
- Sa pathogénie dont le mécanisme allergique est ces dernières années très contesté et qui reste encore bien mystérieuse
- Son traitement enfin :
 - * qui suppose l'éviction totale de l'aspirine et de la plupart des analgésiques mineurs ainsi que l'abstention chirurgicale sur les polypes nasaux

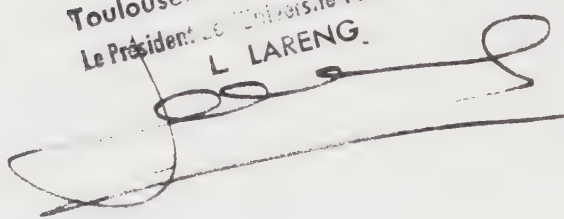
* et qui peut nécessiter une thérapeutique
d'urgence dans les cas aigus et l'admission
dans un service de réanimation cardio-
respiratoire.

Vu le Président de Thèse
Monsieur le Professeur
A.DELAUDE,

Professeur A. DELAUDE
Hôpital PURPAN
TOULOUSE

Vu et Permis d'imprimer,
Toulouse le 28.01.74
Le Président de l'Université Paul SABATIER
L.LARENG,

Vu et Permis d'imprimer
Toulouse le 28.01.74
Le Président de l'Université Paul-Sabatier
L. LARENG.



B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BECK (RH)
Concomitant nasal polypes bronchical asthma and aspirin
sensitivity - Report of three cases -
J. AMER. OSTEOPATH. ASS. 1132 - 5 (Jul. 1969)
- 2 - BENMOUFFECK (S.A.)
L'intolérance à l'aspirine et la maladie asthmatique
Données cliniques et Physico-pathologiques
Revue française allergol. 12 (12) 199-200 (Avril Juin 1972)
- 3 - BLAMOUTIER P.
L'allergie à l'aspirine chez les asthmatiques
Semaine des hôpitaux de Paris. 20 - 25 (1954)
- 4 - BLAMOUTIER P.
L'allergie à l'aspirine. Hémorragies gastriques précédant
l'apparition d'asthmes d'urticaires ou d'oedème de Quincke
Semaine des Hôpitaux de Paris 3622 - 1386 (1960)
- 5 - BLAMOUTIER P.
Considérations sur l'allergie à l'aspirine. A propos d'un cas
d'asthme mortel par allergie à l'acide acetyl-salicylique.
Revue F. Allergie 7 N° 3 187-189 (Juillet Sept. 1967)
- 6 - CHAFFEE (F.H.) and SETTIPANE (G.A.)
Asthma caused by F.D. and C. approved dyes
J. Allegy 4a65 (1963)
- 7 - CHARPIN J., BOUTIN et GRATECOS
Place actuelle de l'asthme médicamenteux.
Rev. de Tuberculose et Pneumologie, 36 - 5841 - 852 (1972).
- 8 - COLLIER (H.O) et SHORLEY (C)
Brit. J. Pharmacol. and Chemother 15 - 601 (1960)
- 9 - COLLIER (H.O.J.) et SHORLEY (C)
Brit. J. Pharmacol. and Chemother 20 - 345 (1963)
- 10 - COLLIER (H.O.J.) JAMES (G.W.C.) et SCHNEIDER (C)
Nature 212 - 411 (1966)
- 11 - COLLIER (H.O.J.) JAMES (G.W.C. et PIPER (P.J.)
Brit J. Pharmacol. 34 - 76 (1968)
- 12 - COLLIER (H.O.)
New light on how aspirin works nature 223 - 35 (1969)
- 13 - COOKE
Allergy in drug idiosyncrasy
J.A.M.A. 73 : 759 (1919)

- 14 - DE WECK
L'acide acetyl salicylique : Nouveaux regards sur un vieux médicament.
Sysch. Med. Wschr. 96 (26) 1109 - 1115 (25 Juin 1971)
- 15 - DUKE (W)
Aspirin Allergy
J. of Allergy 4 : 426 (1933)
- 16 - DYSART BR.
Death following ingestion of five grains of acetyl salicylic acid.
J.A.M.A. 101 - 446 (1933)
- 17 - EDITORIAL LANCET
Effet antalgique de l'aspirine et prostaglandines
1 - 979 (1973)
- 18 - FARR
The need to reevaluate acetyl salicylic acid
J. Allergy 45 - 321 (1970)
- 19 - FEIN (B)
Aspirin shock associated with asthma and nasal polyps
Ann Allergy 29 - 598 - 601 (1971)
- 20 - FIELD (R.C.)
Aspirin sensitivity its relation to bronchiol asthma and polyps
Lovelace Clin Revue 2 - 2 (1963)
- 21 - FISHERMAN et COLL
Aspirin intolerance. Hypersensitivity and adrenergic Stimulators
Annals of Allergy 31 N° 4 p. 182 (Avril 1973)
- 22 - FLOYD (F) et MILLER (M.D.)
Aspirin induced bronchiol asthma in sisters
Annals of Allergy 263 - 264 Volume 29 (May 1971)
- 23 - FRANCIS (C)
The prognosis of operations for removal of nasal polyps in cases of asthma
Practitioner 123 - 272 (1929)
- 24 - FRANCIS (N)
Death from ten grains of aspirin of allergy 6. 504 (1935)
- 25 - FRIEDLANDER (S) and FEINBERG
Aspirin allergy, its relation to chronic intractable asthma
Amer. J. Med. 26 - 734 (1945)
- 26 - GARDNER (E) and BLANTON
The incidence of aspirin hyper-sensitivity
Amer. J. Méd. Sci. 200 - 390 (1940)

- 27 - GIBSON (FR) and TOURSON
Allergic reaction to aspirin J.A.M.A. A Georgia 45 - 366 (1956)
- 28 - GIRALDO (B) BLUMENTHAL (M) et SPINK (W)
Aspirin intolerance and asthma a clinical and immunological
Study
Ann. Intern. Méd. 71 - 479 (1969)
- 29 - GIRARD (J.P.) HILDEBRANDT (F) and FAURE (H)
Hypersensitivity to aspirin. Clinical and immunological studies
(Helv. Med. Acta. 35 - 86 (1969)
- 30 - GROSS
The salicylates
New haven HILHOUSE Press 185 (1948)
- 31 - HALPERN (BN) HOLTZER (A) LIACOPOULOS - MEYER
Allergy to pyrazolone derivatives with evidence of a reaginic
type antibody
J. Allerg 29 - 1 (1958)
- 32 - HALPERN (BN) DUBOIS (DE) MONTEYNAUD (JM)
Une redoutable allergie. L'asthme du à l'aspirine
Acquisitions médicales récentes p. 5 - 14
Paris Ed. Flammarion (1965)
- 33 - HALPERN (BN)
Allergie à l'aspirine. Réponse à A.P. SMITH
Revue française d'allergie 7 - 170 (1967)
et BRITISH Med. Journ. 2 - 768 (21 Juin 1971)
- 34 - HERXHEIMER (H) et STESEMANN (E)
Nature 192 - 1089 (1961)
- 35 - HIRSBERG
Mittheilung über linen foll von hebenwirkung des aspirin
Dtsch. Med. Wschr 28 - 416 (1902)
- 36 - HUERTAS LOPEZ (JG)
Efecto de la aspirina en las alergias
Thesis University of Mexico Faculty of medecine Mexico DF 1966
- 37 - JACKSON (RH) RAYNER (WJ) and ETTER (KL)
J. Kansas med. Soc. 4 - 174 (1968)
- 38 - LABORIE (F) et LABORIE
Sur l'action biologique de l'acide acetyl salicylique dans le
traitement de l'asthme allergique
Toulouse médical 64 n° 7 - 780 - 781, Congrès international
de l'Interasma (1963)
- 39 - LECOMTE (J) PETIT (JM) MELON (J) TROQUET (J) et MARCELLE (R)
Propriétés broncho-constrictrices de la bradykinine chez
l'homme asthmatique
Biol. Abst. 40 - 23213 (1962)

- 41 - LESTER (D) LOLLI (B) GREENBERG
The fate of A.S.A.
Journal pharmacol. and expert. Therap. (1946)
- 42 - LOCKEY (S)
Allergie reactions due to F.D. and C. Yellow N° 5 tartrazine
and anoline dye used as a edoring and identifying agent in
varioussteroids
Ann. Allerg. 17 - 718 (1959)
- 43 - LOCKEY (S)
Reactions to drugs
Med. Sci. 43 (Juin 1967)
- 44 - MAC DONALD et Coll.
Aspirin intolerance in asthma. Detections of oral challenge
form allergy - Clin. Immunol. October 1972 - 50 - 189-207
- 45 - MATHEWS (R.P.) LOWELL (F) SHELDON (J)
Problems of aspirin allergy
J. Lab. Clin. Med. 36 - 416 (1950)
- 46 - MILLER (F.F.)
Aspirin induced bronchiol.
Asthma J. OKLA STATE MED. Associat. 60 - 122 (1967)
- 47 - MOLINA (Cl) et BRUN (J)
Aspirine et appareil respiratoire.
Journées de Pneumologie - Entretiens de Bichat, 1er Octobre 1973
- 48 - MOLL (EL)
Asthma from aspirin
Brit. Med. J.J. 781 - 22 - 03 (1969)
- 49 - PEARSON (B)
Hypersensitivity to aspirin in Dixon A. St. and Martin R.B.
edito Salicylates London J. et A. CHURCHILL L.D.T. p. 170 (1963)
- 50 - PHILIPPE (J)
Asthme et allergie
Concours med. (12 Mai 1972)
- 51 - POPESCU (I.G.)
Symptomatic triad. sensitization to aspirin nasal polyposis
bronchiol. asthma
Otorinolaringologic (Burcin) 14 - 28 - 8 (Janvier Mars 1969)
- 52 - PRICKMANN (L.E.) and BUCHTEIN (H.F.)
Hypersensitivity to acetyl salicilic acid.
J.A.M.A. 108 - 445 (1937)

- 53 - PRICKMAN (J.E.) and MORGAN (L.J.)
intolérance to commun drugs in asthma clinic
M. Clin. North America 3L - 954 (1947)
- 54 - RACKEMANN (F.N.)
A Working Classification of asthma.
Amer. J. Med. 8 - 134 (1947)
- 55 - REES (L)
Physical and emotional factors in bronchiol asthma
J. Psychosom Res. 1 - 98 (1956)
- 56 - SALEN (E.B.) et ARNER (B)
Some views on the aspirin hypersensitive allergygroup.
Acta Allergy (Kb. H) 1 - 47 (1948)
- 57 - SALVAGGIO (J) CRANE (F)
Sévère allergie réaction after ingestion of A.S.A. compounds
J. Louisiana Med. Soc. 113 - 292 (1961)
- 58 - SALVAGGIO (J.E.) KLETT (A.S.) LOWELL (F) and FRANKLIN (W)
Aspirin induced bronchiol. Asthma
J.A.M.A. 188 332 (1964)
- 59 - SAMTER (M) HALL (B) PAUCKE (R)
Studies of idiosyncrasy to acetyl salicylic acid and related
drug.
Midwest regional meeting an coll of physicians. Milwaukee
(Novembre 1951)
- 60 - SAMTER (M) BEERS (R.F.)
Concerning the nature of intolerance to aspirin
J. Allergy 40 - 281 (1967)
- 61 - SAMTER (M) et BEERS (R.F.)
Intolerance to aspirin Clinical studies and consideration
of its pathogenesis.
Ann. Intern. Med. 68 - 975 (1968)
- 62 - SAMUEL (M) FEINBERG
Allergy in Practice (1945)
- 63 - SERFATI (M.C.)
Individualisation du syndrome asthme à l'aspirine avec polyposé
nasale.
Thèse de Médecine Paris (1963)
- 64 - SHERMAN (W.B.)
The atopic diseases in immunological diseases
Edited by SAMTERS (M) et ALEXANDER (H.L.) LITTLE Brown
and Co - Boston p. 504 (1965)
- 65 - SMITH (A.P.)
Reaction des malades allergiques à l'aspirine à l'agression
de certains analgésiques couramment utilisés.
Brit. Med. I - 2 494 - 496 (1971)

- 66 - STARR (W.R.)
Aspirin asthma hypersensitivity
Ann Allergy 29 (9) 498 (1971)
Excepta medica (Anesthesiology)
Pays Bas 7 (4) 209 - 210 (1972)
- 67 - SNYDER (R.D.) and SIEGAL (G.L.)
An asthma triad.
Ann Allergy. 25 377 (1967)
- 68 - VANDER VEER (IR)
The asthma problem
New York M. I. 112 342 (1920)
- 69 - VAN LEEUWEN
Pathognomonische bedentung der verberempfind liehkeigegen
aspirin lei asthmatikern
Munchen Med. Wehnser 75 1588 (1928)
- 70 - VON RECHENBERG (H.K.)
Phenylbutazone London Arnold p. 147 (1962)
- 71 - WALTON (Ch.A.) and BOTTOMLEY (H.W.)
Allergy to aspirin Canad. Med.
Assoc. I. 64 186 (1951)
- 72 - X
Allergie à l'aspirine chez des asthmatiques chroniques
Med. et Hyg. 26 638 (29 Mai 1968)
- 73 - YUNGINGER et COLL
Aspirin induced asthma in Children
Journal of pediatries (Février 1973) 802 N° 2 p. 218
- 74 - YURCHAK (A.M.) WICHER (R) and ARBESMAN (C.E.)
Immunologie studies on aspirin clinical studies
with aspiryl protein conjugates
J. Allergy. 46 245 (1970)

